

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 mars 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/21605 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 307/36, C07C 33/02, 29/80, A61K
35/78, A23L 1/30, C11B 7/00, 1/10

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02601

(22) Date de dépôt international:
20 septembre 2000 (20.09.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/11846 22 septembre 1999 (22.09.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): **LAB-ORATOIRES PHARMASCIENCE** [FR/FR]; 73, boulevard de la Mission Marchand, F-92400 Courbevoie (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **BROUTIN,**

Nicole [FR/FR]; 21, rue Florimond Robertet, F-28800 Al-luyes (FR). **LEGRAND, Jacques** [FR/FR]; Les Ferrettes, F-61290 Neuilly sur Eure (FR). **PICCIRILLI, Antoine** [FR/FR]; 39 Avenue des Etats-Unis, F-78000 Versailles (FR).

(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) États désignés (national): AU, IL, JP, KR, MX, US, ZA.

(84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR EXTRACTING COMPOUNDS OF FURAN LIPIDS AND POLYHYDROXYLATED FATTY ALCOHOLS OF AVOCADO, COMPOSITION BASED ON SAID COMPOUNDS, AND THERAPEUTIC, COSMETICAL OR FOOD USE OF SAID COMPOUNDS

(54) Titre: PROCEDE D'EXTRACTION DES COMPOSES LIPIDES FURANIQUES ET ALCOOLS GRAS POLYHYDROXYLES DE L'AVOCAT, COMPOSITION A BASE DE ET UTILISATION DE CES COMPOSES ALIMENTAIRE

(57) Abstract: The invention concerns a method for selectively extracting furan lipids and polyhydroxylated fatty alcohols of avocado, characterised in that it comprises steps which consist in: preparing an unsaponifiable matter of avocado; then in subjecting the unsaponifiable matter of avocado to a step of molecular distillation using adjusted temperature and pressure means to obtain either a distillate comprising mainly furan lipids and polyhydroxylated fatty alcohols of avocado. Said method enables in particular to extract selectively furan lipids of avocado having a furan lipid content of more than 80 wt.%, even close to 98 %.

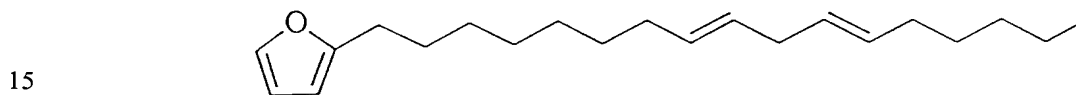
(57) Abrégé: La présente invention se rapporte à un procédé d'extraction sélective des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à préparer un insaponifiable d'avocat, puis à soumettre l'insaponifiable d'avocat à une étape de distillation moléculaire en utilisant des moyens de température et de pression réglés pour obtenir soit un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat, soit un distillat comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat. Ce procédé permet en particulier d'obtenir une extraction sélective des lipides furaniques de l'avocat avec une teneur de plus de 80 % en poids de lipides furaniques, voire proche de 98 %.

WO 01/21605 A2

Procédé d'extraction des composés lipides furaniques et alcools gras polyhydroxylés de l'avocat, composition à base de et utilisation de ces composés en thérapeutique, cosmétique et alimentaire.

5 La présente invention se rapporte à un nouveau procédé d'extraction des composés lipides furaniques et alcools gras polyhydroxylés de l'avocat ainsi qu'à une composition pharmaceutique ou cosmétique à base de ces composés et à l'utilisation de ces composés pour la fabrication d'un médicament, dans une méthode de traitement cosmétique et en tant qu'additif alimentaire.

10 L'avocat comprend de manière connue des lipides particuliers de type furanique, dont le principal composant est un furane linoléique :



Composé Furanique H7

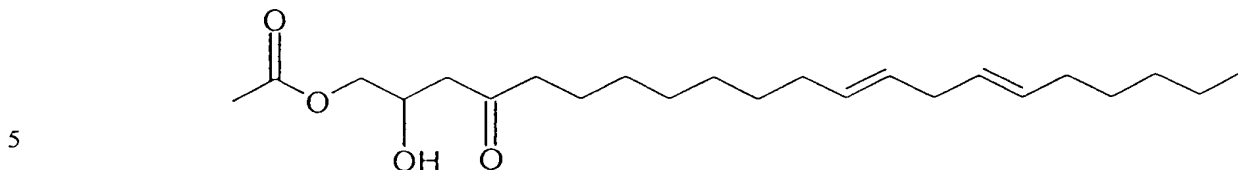
20 Les dérivés furaniques de l'huile d'avocat ont été décrits notamment dans Farines, M. et al, 1995, J. of Am. Oil Chem. Soc. 72, 473.

Il est aujourd'hui bien établi que la présence de ces composés furaniques dans les feuilles ou le fruit dépend non seulement de la variété (les variétés *Hass* et *Fuerte* étant les plus riches en composés furaniques) mais aussi du mode d'obtention de l'huile ou d'un autre extrait végétal de l'avocat (extrait hexanique ou éthanolique des
25 feuilles d'avocat).

En effet, on sait que ces lipides furaniques sont des métabolites de composés initialement présents dans le fruit et les feuilles qui, sous l'effet de la chaleur, se déshydratent et se cyclisent en dérivés furaniques.

30

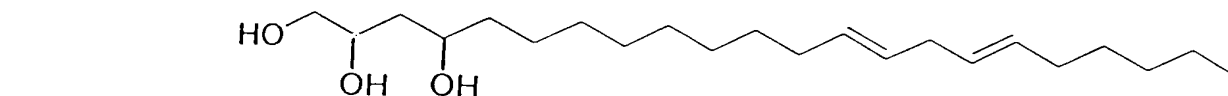
Par exemple, le furane linoléique est issu de la transformation thermique du précurseur suivant :



Précurseur P1H7

Par ailleurs, certains composés initialement présents dans le fruit et les feuilles de l'avocat peuvent se présenter sous la forme d'alcool gras polyhydroxylés non acétylés, tels que le composé suivant :

10



La teneur en alcools gras polyhydroxylés dans le fruit dépend principalement des conditions climatiques, de la qualité des sols, de la saison et de la maturation du fruit à sa cueillette.

20 De façon générale, les lipides furaniques de l'avocat sont des composés uniques dans le règne végétal et sont surtout recherchés pour leurs propriétés pharmacologiques, cosmétiques, voire nutritionnelles.

Cependant, les techniques connues pour obtenir ces composés spécifiques à partir du fruit ou de l'huile du fruit de l'avocat se résument soit à la chromatographie préparative, soit à des procédés industriels ne permettant d'obtenir ces lipides furaniques qu'en mélange avec les autres composés insaponifiables d'avocat, avec une teneur maximale en lipides furaniques comprise au mieux entre 50 et environ 65% en poids seulement.

25

En outre, les procédés industriels connus nécessitent une étape préalable de distillation moléculaire du fruit ou de l'huile du fruit pour obtenir les lipides furaniques en des teneurs pourtant encore insatisfaisantes. Cette étape préalable requière la mise en oeuvre de températures et de pressions élevées telles que des
5 températures supérieures à 180 °C pour des pressions de l'ordre de 10^{-3} mm Hg ce qui, sur le plan industriel, implique une importante consommation d'énergie.

Plus particulièrement, l'obtention de lipides furaniques de plus grande pureté par distillation moléculaire de l'huile du fruit ("brute de pression") est difficile sur le plan industriel compte tenu du caractère très acide de l'huile (indice d'acide d'environ 6
10 à 10 mgKOH/g) nécessitant une neutralisation préalable par un raffinage au moins partiel de l'huile. De surcroît, un tel raffinage même partiel entraîne une perte conséquente en lipides furaniques et donc une chute du rendement final en ces composés recherchés.

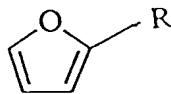
On a maintenant constaté de manière tout à fait surprenante et inattendue que
15 les inconvénients de l'état de la technique décrits ci-dessus peuvent être surmontés par la mise en oeuvre d'un procédé spécifique qui permet d'obtenir une extraction sélective des lipides furaniques de l'avocat avec une teneur de plus de 80% en poids de lipides furaniques, voire proche de 98%.

Par ailleurs, selon une mise en oeuvre particulière du procédé selon
20 l'invention, on obtient avantageusement une extraction sélective non seulement des lipides furaniques mais aussi des alcools gras polyhydroxylés d'avocat.

Qui plus est, le procédé selon l'invention comprend une étape de distillation moléculaire dans laquelle les réglages de températures et de pressions peuvent être nettement inférieures à celles de l'état de la technique précité.

25 La présente invention a ainsi pour objet un procédé d'extraction sélective des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à préparer un insaponifiable d'avocat, puis à soumettre l'insaponifiable d'avocat à une étape de distillation moléculaire en utilisant des moyens de température et de pression réglés pour obtenir soit un distillat comprenant
30 principalement des lipides furaniques d'avocat, soit un distillat comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat.

« Par lipides furaniques d'avocat », on entend selon l'invention les composants répondant à la formule :



5

dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C₁₁-C₁₉ de préférence C₁₃-C₁₇ saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques.

10 Par « alcool gras polyhydroxylé d'avocat » on entend selon l'invention un polyol sous forme d'une chaîne principale linéaire hydrocarbonée en C₁₇ - C₂₁ saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques, et comprenant au moins deux groupes hydroxyles, les groupes hydroxyles étant majoritairement situés sur une partie de la chaîne principale, de préférence vers l'une
15 des deux extrémités de la chaîne principale, l'autre partie de cette chaîne principale constituant ainsi la chaîne « grasse » (partie hydrophobe) du polyol.

L'insaponifiable est la fraction d'un corps gras qui, après action prolongée d'une base alcaline, reste insoluble dans l'eau et peut être extraite par un solvant organique. Cinq grands groupes de substances sont présents dans la plupart des insaponifiables
20 d'huiles végétales : hydrocarbures saturés ou insaturés, alcools aliphatiques ou terpéniques, stérols, tocophérols, les pigments caroténoïdes et xanthophiles.

La comparaison des teneurs en insaponifiables de différentes huiles végétales : soja, coton, noix de coco, olive et avocat montre un taux très important d'insaponifiable de l'huile d'avocat obtenue par extraction suivant divers procédés
25 connus. Typiquement, les teneurs obtenues s'échelonnent de 2 à 7% d'insaponifiable dans l'huile d'avocat contre 0,5% dans l'huile de coco, 1% dans l'huile de soja, 1% dans l'huile d'olive. L'insaponifiable d'avocat peut être préparé par extraction à partir de l'huile d'avocat.

Les procédés connus d'obtention de l'huile d'avocat sont principalement les
30 suivants :

- soit on presse la pulpe fraîche en présence d'un tiers corps fibreux absorbant l'eau tel que la parche de café dans une presse à cage, puis on sépare l'émulsion d'huile et d'eau obtenue par décantation et/ou centrifugation;

- soit on broie la pulpe fraîche et on la met en contact avec un solvant organique adapté (par exemple un mélange méthanol-chloroforme) puis on récupère l'huile par évaporation du solvant.

L'huile d'avocat ainsi obtenue est ensuite soumise à une extraction de l'insaponifiable de manière connue.

Plusieurs procédés ont été décrits pour extraire l'insaponifiable d'une huile végétale. Tous retiennent de préférence la saponification par la potasse ou la soude en milieu alcoolique, de préférence éthanolique, suivie d'une ou plusieurs extraction(s) par un solvant organique approprié, par exemple l'éther de pétrole, l'éther éthylique ou tout autre solvant approprié non miscible avec la solution hydroalcoolique.

La solution d'extraction obtenue est de préférence ensuite centrifugée, filtrée puis lavée à l'eau pour éliminer les traces résiduelles d'alcalinité. Enfin, le solvant d'extraction est évaporé soigneusement pour récupérer l'insaponifiable. On peut également bien entendu prévoir des opérations supplémentaires connues de l'homme du métier, telle qu'une étape de désodorisation.

De préférence, l'insaponifiable d'avocat est préparé à partir du fruit préalablement traité thermiquement, avant l'extraction de l'huile et la saponification, comme décrit en particulier dans la demande de brevet FR-91 08301.

Ce traitement thermique consiste en un séchage contrôlé du fruit, frais de préférence, pendant au moins quatre heures, avantageusement au moins 10 heures, de préférence entre environ 24 et environ 48 heures, à une température de préférence d'au moins environ 80 °C et de préférence comprise entre environ 80 et environ 120 °C.

On comprend bien entendu que la température et le temps de séchage sont deux paramètres liés l'un à l'autre quant au résultat escompté du traitement thermique qui est de promouvoir la cyclisation des précurseurs des lipides furaniques.

Enfin, avant sa saponification, l'huile peut être préalablement enrichie en insaponifiable en séparant une majorité des constituants de l'insaponifiable que l'on récupère dans un concentrat. Différentes méthodes peuvent être utilisées :

cristallisation par le froid, extraction liquide-liquide, distillation moléculaire. La concentration préalable de l'huile en insaponifiable permet de diminuer la consommation d'huile pendant la saponification. La distillation moléculaire est particulièrement préférée, étant réalisée de préférence à une température comprise
 5 entre environ 180 et environ 230 °C en maintenant une pression comprise entre 10^{-3} et 10^{-2} mmHg et de préférence de l'ordre de 10^{-3} mmHg. La concentration en insaponifiable du distillat peut atteindre 60%.

D'une façon générale, la composition moyenne d'un insaponifiable d'avocat obtenu principalement par séchage contrôlé du fruit, extraction de l'huile par pression
 10 à froid, distillation moléculaire préalable de l'huile avant saponification par potasse éthanolique, extraction de l'insaponifiable dans une colonne à contre-courant par un solvant organique, filtration, lavage, désolvatation et désodorisation, est la suivante (en pourcentages en poids par rapport au poids total de l'insaponifiable) :

| | | |
|----|--|------------|
| 15 | - alcools gras polyhydroxylés | 5-25 % |
| | - lipides furaniques | 50-70 % |
| | - stérols | 2-4 % |
| | - squalène | 0,5-5 % |
| | - autres | 5-20 % (1) |
| 20 | (1) acides gras libres, hydrocarbures, tocophérols, cétones grasses et pigments lourds | |

Selon l'invention, l'insaponifiable d'avocat obtenu comme décrit ci-dessus est ensuite soumis à une étape de distillation moléculaire.

25 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de la présente invention, cette étape de distillation moléculaire, dont la combinaison avec l'étape préalable de préparation de l'insaponifiable constitue une caractéristique essentielle du présent procédé, est réalisée avec des moyens de température réglés pour une température comprise entre 100 et 160°C et des moyens de pression réglés pour une
 30 pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg.

En particulier, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 100 et 140 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat.

5 Par ailleurs, selon une variante avantageuse du présent procédé, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 130 et 160 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat.

10 Cette étape de distillation moléculaire de l'insaponifiable, ainsi que toutes autres distillations moléculaires pouvant être mise en oeuvre dans le procédé de l'invention, comme décrit ci-dessus, sont de préférence réalisées en utilisant un dispositif choisi parmi les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

15 Les distillateurs moléculaires de type centrifuge sont connus de l'homme du métier. Par exemple, la demande EP- 0 493 144 décrit un distillateur moléculaire de ce type. D'une manière générale, le produit à distiller est étalée en couche mince sur la surface chauffée (surface chaude) d'un rotor conique tournant à grande vitesse. L'enceinte de distillation est placée sous vide. Dans ces conditions, il y a évaporation
20 et non pas ébullition, depuis la surface chaude, des constituants de l'insaponifiable, l'avantage étant que l'huile et l'insaponifiable (ces produits étant réputés fragiles) ne sont pas dégradés au cours de l'évaporation.

Les distillateurs moléculaires de type à film raclé, également connus de l'homme du métier, comprennent une chambre de distillation dotée d'un racleur tournant,
25 permettant l'étalement en continu sur la surface d'évaporation (surface chaude) du produit à distiller. Les vapeurs de produit sont condensées par le biais d'un doigt réfrigéré, placé au centre de la chambre de distillation. Les systèmes périphériques d'alimentation et de vide sont très proches de ceux d'un distillateur centrifuge (pompes d'alimentation, pompes à vide à palette et à diffusion d'huile, etc.). La récupération des
30 résidus et des distillats dans des ballons en verre, se fait par écoulement gravitationnel.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé décrit ci-dessus, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé décrit ci-dessus, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections des articulations, plus particulièrement au traitement de l'arthrose et au traitement des arthrites (c'est à dire l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, l'arthrite de Lyme et/ou toute autre type d'arthrite).

Le médicament ainsi préparé peut être destiné au traitement des affections parodontales, et en particulier au traitement de la périodontite.

Ce médicament peut par ailleurs être destiné au traitement de l'ostéoporose.

En outre, ce médicament peut être destiné à moduler la différenciation des cellules nerveuses induites par le NGF. Par "moduler", on entend selon l'invention l'action d'augmenter ou de diminuer la différenciation des cellules nerveuses induites par le NGF.

Enfin, ce médicament peut être destiné à la réparation tissulaire, et en particulier à la réparation tissulaire cutanée, notamment dans le cadre d'une application dermatologique.

La présente invention a encore pour objet une composition cosmétique, notamment dermo-cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe cosmétiquement actif choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé décrit ci-dessus, et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

La présente invention concerne enfin également une méthode de traitement cosmétique de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée par le fait que l'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères, une composition cosmétique comprenant au moins un composé choisi dans le groupe
5 constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé décrit ci-dessus, et au moins un véhicule cosmétiquement acceptable tel que les véhicules généralement utilisés dans le domaine des produits cosmétiques.

10 De préférence, il s'agit d'une méthode de traitement cosmétique des cicatrices de la peau, du vieillissement intrinsèque de la peau (c'est-à-dire du vieillissement de la peau ne résultant pas majoritairement d'une action extérieure à la peau) et d'une méthode de traitement cosmétique de la peau ayant été soumise à un rayonnement actinique, notamment à un rayonnement ultra-violet.

15 De préférence, l'insaponifiable d'huile végétale est présent dans la composition cosmétique selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

Enfin, la présente invention a pour objet un additif alimentaire, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les
20 distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé décrit ci-dessus.

Enfin, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides
25 furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé d'extraction sélective décrit ci-dessus, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal, selon une proportion dudit composé comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

30 Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

A moins qu'il n'en soit précisé autrement, les pourcentages indiqués dans les exemples suivants sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : préparation d'un insaponifiable d'avocat

5

100 g d'avocat coupé en lamelles de 5 mm d'épaisseur environ sont soumis aux opérations suivantes :

1.1) Traitement thermique du fruit

10

On place dans une étuve régulée à 80 °C les fruits découpés pendant 24 heures, puis on les broie.

1.2) Obtention de l'huile

15

La poudre obtenue à l'étape précédente est extraite à l'hexane par pression à froid dans une presse à vis de type « KOMET ». Le tourteau est éliminé et la solution hexanique est évaporée sous pression réduite. L'huile récupérée est filtrée sur «Büchner » puis stockée sous azote. On obtient ainsi 20 g d'huile d'avocat.

1.3) Concentration

20

On utilise un distillateur à film raclé tel que décrit ci-dessus, commercialisé par la société Leybold sous la dénomination "KDL 4". Il s'agit d'un appareil en verre, équipé d'une chambre de distillation dotée d'un racleur tournant, permettant l'étalement en continu sur la surface d'évaporation (surface chaude) du produit à traiter. Les vapeurs de produit sont condensées par le biais d'un doigt réfrigéré, placé au centre de la chambre de distillation. Les systèmes périphériques d'alimentation et de vide sont très proches de ceux d'un distillateur centrifuge (pompes d'alimentation, pompes à vide à palette et à diffusion d'huile, ...). La récupération des résidus et des distillats dans des ballons en verre, se fait par écoulement gravitationnel.

25

La température de distillation est d'environ 230 °C avec une pression de l'ordre de 10^{-3} mmHg. La vitesse de rotation de l'arbre est de 200 t/min et le débit d'alimentation est de 7 ml/mn.

30

1.4) Saponification

50 g de concentrat d'huile obtenu comme à l'étape précédente sont mélangés à 25 ml de potasse 12N, 100 ml d'éthanol et mis au reflux pendant 4 heures. On ajoute 175 ml d'eau à la phase hydroalcoolique, puis on ajoute 175 ml de dichloroéthane et on agite, puis on laisse décant. On récupère ensuite la phase organique. Cette opération est répétée 5 à 6 fois. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau et le solvant évaporé. On obtient ainsi 20 g d'insaponifiable. On peut bien entendu, pour une préparation à l'échelle industrielle, remplacer les étapes d'extraction en ampoule par une extraction en continu dans un appareil d'extraction liquide-liquide en continu tel que colonne pulsée, mélangeur décanteur ou équivalents.

Exemple 2 : distillation moléculaire d'un insaponifiable riche en alcools gras polyhydroxylés

On prépare un insaponifiable comme décrit ci-dessus. L'analyse de cet insaponifiable montre qu'il est riche en alcools gras polyhydroxylés (de l'ordre de 25%). Sa composition est la suivante :

| | | |
|----|-------------------------------|------------|
| | - alcools gras polyhydroxylés | 24,3 % |
| | - lipides furaniques | 55,5 % |
| | - stérols | 3,1 % |
| 20 | - squalène | 1,4 % |
| | - autres | 15,7 % (1) |

(1) acides gras libres, hydrocarbures, tocophérols, cétones grasses et pigments lourds

2.1) Distillation en laboratoire

On soumet cet insaponifiable à une distillation moléculaire à l'aide du même appareil à film raclé "KDL4" de la société Leybold décrit ci-dessus. Les conditions de distillation sont par contre les suivantes :

- température surface chaude: 108°C
- pression : 10^{-3} mm Hg
- vitesse de rotation de l'arbre: 240 t/min.
- débit d'alimentation d'insaponifiable d'avocat: 400 ml/h

Rendement en distillat: 48,6 %

Composition du distillat :

- alcools gras Polyhydroxylés : n.m.
- 5 - lipides furaniques 99,1 %
- stérols n.m.
- squalène n.m.
- autres 0,9 % (1)
- (1) acides gras libres, hydrocarbures et cétones grasses
- 10 ("n.m." : non mesurable, c'est à dire une teneur inférieure à 0,05 %)

Il s'agit donc d'un distillat très riche en lipides furaniques dans la mesure où la teneur de ces dernier excède 99 %

2.2) Distillation moléculaire sur pilote

- 15 Le même insaponifiable d'avocat est distillé dans un distillateur moléculaire pilote (15-25 kg/h) de type centrifuge, fonctionnant en continu, sous un vide compris entre 0,01 et 0,05 mm de mercure, et à une température comprise dans l'intervalle de 100 à 150°C.

- Les résultats obtenus à différentes températures et pressions sont rassemblés
20 dans les tableaux 1 et 2 suivants.

Tableau 1 : Extraction des lipides furaniques par distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat riche en alcools gras polyhydroxylés

| Echantillon | Température (T °C) | Pression (mm Hg) | Débit d'alimentation (kg/h) | Taux de distillation (%) | Teneur en lipides furaniques dans le distillat (%) |
|-------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| 1 | 129 | 0,020 | 13,3 | 60,0 | 93,2 |
| 2 | 123 | 0,025 | 13,5 | 53,6 | 96,2 |
| 3 | 112 | 0,050 | 12,9 | 47,0 | 97,7 |

- Le taux de distillation est définie de la manière suivante : il s'agit du
25 rapport massique ramené à 100 % de la masse du distillat à la somme
(masse du distillat + masse du résidu).

Les résultats rassemblés dans le tableau 1 démontrent que la distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat permet de préparer de façon simple et avec un rendement appréciable, une fraction très riche en lipides furaniques de l'avocat (teneur supérieure à 97%).

- 5 De façon identique, les résultats des essais rassemblés dans le tableau 2 montrent qu'il est aussi possible d'obtenir des fractions sélectivement enrichies en avocadofuranes et en alcools gras polyhydroxylés.

10 **Tableau 2 : Extraction des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés par distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat riche en alcools gras polyhydroxylés**

| Echantillon | T (°C) | Pression (mm de Hg) | Débit d'alimentation (kg/h) | Taux de distillation (%) | Teneur en lipides furaniques dans le distillat (%) | Teneur en alcools gras polyhydroxylés dans le distillat (%) |
|-------------|-----------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|---|
| 4 | 150 | 0,015 | 12,8 | 79,8 | 73,5 | 22,0 |
| 5 | 137 | 0,025 | 12,6 | 85,5 | 66,9 | 25,5 |

- 15 En conclusion, l'ensemble de ces essais montre qu'il est possible par distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat, riche en alcools gras polyhydroxylés, de préparer des distillats de très grande pureté, comprenant sélectivement une forte teneur en lipides furaniques (pureté supérieure à 97 %) ou une forte teneurs en lipides furaniques avec des alcools gras polyhydroxylés (somme des teneurs en lipides furaniques et en alcools gras polyhydroxylés supérieure à 95 %).

Exemple 3 : distillation moléculaire d'un insaponifiable pauvre en alcools gras polyhydroxylés

On prépare un insaponifiable comme décrit ci-dessus. L'analyse de cet
5 insaponifiable montre qu'il est pauvre en alcools gras polyhydroxylés (de l'ordre de 4%) . Sa composition est la suivante :

| | | |
|----|-------------------------------|------------|
| | - alcools gras polyhydroxylés | 3,7 % |
| | - lipides furaniques | 68,7 % |
| 10 | - stérols | 6,6 % |
| | - squalène | 1,4 % |
| | - autres | 19,6 % (1) |

(1) acides gras libres, hydrocarbures, tocophérols, cétones grasses et pigments lourds
15

3.1) Distillation en laboratoire

On soumet cet insaponifiable à une distillation moléculaire à l'aide du même
appareil à film raclé "KDL4" de la société Leybold que celui déjà décrit ci-dessus.

20 Les conditions de distillation sont les suivantes :

- température surface chaude: 108 °C
- pression : 10^{-3} mm Hg
- vitesse de rotation de l'arbre : 240 t/min
- Débit d'alimentation insaponifiable d'avocat: 400 ml/h

25

Rendement en distillat : 50,8 %

Composition du distillat :

- alcools gras polyhydroxylés 0,2 %
- lipides furaniques 94,8 %

| | |
|------------|-------|
| - stérols | 0,1 % |
| - squalène | 0,2 % |
| - autres | 4,7 % |

- 5 Il s'agit donc d'un distillat très riche en lipides furaniques dans la mesure où la teneur de ces derniers excède 94%.

2.2) Distillation moléculaire sur pilote

- 10 Le même insaponifiable d'avocat est distillé dans un distillateur moléculaire pilote (15-25 kg/h) de type centrifuge, fonctionnant en continu, sous un vide compris entre 0,01 et 0,05 mm de mercure, et à une température comprise dans l'intervalle 100 et 140°C. Les résultats obtenus à différentes températures et pression sont rassemblés dans le tableau 3 suivant.

15 **Tableau 3 : Extraction des lipides furaniques par distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat pauvre en alcools gras polyhydroxylés**

| Echantillon | T (°C) | Pression (mm de Hg) | Débit d'alimentation (kg/h) | Taux de distillation (%) | Teneur en composés furaniques dans le distillat (%) |
|-------------|--------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|
| 1 | 115 | 0,015 | 20,4 | 47,8 | 94,3 |
| 2 | 126 | 0,015 | 18,6 | 65,8 | 94,2 |
| 3 | 137 | 0,015 | 18,5 | 71,3 | 93,8 |

- 20 Les résultats rassemblés dans le tableau 3 démontrent que la distillation moléculaire d'un insaponifiable d'avocat permet de préparer de façon simple et avec un rendement appréciable, un distillat très riche en lipides furaniques de l'avocat (teneur supérieure à 94 %).

Revendications

1. Procédé d'extraction sélective des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à
5 préparer un insaponifiable d'avocat, puis à soumettre l'insaponifiable d'avocat à une étape de distillation moléculaire en utilisant des moyens de température et de pression réglés pour obtenir soit un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat, soit un distillat comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat.
- 10 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, pour l'étape de distillation moléculaire suivant celle de préparation de l'insaponifiable, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 100 et 160 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, pour l'étape de
15 distillation moléculaire suivant celle de préparation de l'insaponifiable, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 100 et 140 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat.
4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, pour
20 l'étape de distillation moléculaire suivant celle de préparation de l'insaponifiable, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 130 et 160 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et 5.10^{-2} mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat.
- 25 5. Procédé selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisé en ce que l'insaponifiable d'avocat est préparé à partir du fruit préalablement traité thermiquement.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le fruit est
30 préalablement traité thermiquement par séchage contrôlé à une température d'au moins environ 80 °C pendant un temps d'au moins environ quatre heures.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'insaponifiable d'avocat est préparé à partir de l'huile du fruit préalablement enrichie en insaponifiable par distillation moléculaire.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisée en ce que la distillation
5 moléculaire de l'huile du fruit est réalisée à une température comprise entre environ 180 et environ 230 °C et à une pression comprise entre environ 10^{-3} et environ 10^{-2} mmHg.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la distillation moléculaire est réalisée en utilisant un dispositif choisi parmi
10 les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant
15 principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

11. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant
20 principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections des articulations.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisé par le fait que le médicament est destiné au traitement de l'arthrose.

25 13. Utilisation selon la revendication 11, caractérisé par le fait que le médicament est destiné au traitement des arthrites.

14. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels
30 qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections parodontales.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisé par le fait que le médicament est destiné au traitement de la périodontite.

16. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant
5 principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'ostéoporose.

17. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant
10 principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné à moduler la différenciation des cellules nerveuses induite par le NGF.

18. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué par les distillats
15 comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné à la réparation tissulaire.

19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisé par le fait que le
20 médicament est destiné à la réparation tissulaire cutanée.

20. Composition cosmétique, notamment dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe cosmétiquement actif choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras
25 polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

21. Méthode de traitement cosmétique de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée par le fait que l'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères, une composition cosmétique comprenant au moins d'un
30 composé cosmétiquement actif choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant

principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et au moins un véhicule cosmétiquement acceptable.

22. Méthode selon la revendication 21, pour le traitement cosmétique des
5 cicatrices de la peau.

23. Méthode selon la revendication 21, pour le traitement cosmétique du vieillissement intrinsèque de la peau.

24. Méthode selon la revendication 21, pour le traitement cosmétique de la peau ayant été soumise à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V.

10 25. Méthode selon l'une quelconque des revendications 21 à 24, caractérisée par le fait que le composé cosmétiquement actif est présent dans la composition cosmétique selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 10% en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

26. Additif alimentaire, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé
15 choisi dans le groupe constitué par les distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

27. Utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les
20 distillats comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat et les distillats comprenant principalement des lipides furaniques et des alcools gras polyhydroxylés d'avocat, tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal, selon une proportion dudit composé comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par
25 rapport au poids total de l'aliment.